

New 8-substituted-xanthine derivatives, useful e.g. for treating diabetes and arthritis, act by inhibiting dipeptidylpeptidase-IV**Publication number:** DE10109021**Publication date:** 2002-09-05**Inventor:** HIMMELSBACH FRANK (DE); MARK MICHAEL (DE)**Applicant:** BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA (DE)**Classification:**

- **international:** C07D473/04; C07D473/06; C07D473/08; C07D473/10;
C07D473/12; C07D473/00; (IPC1-7): C07D473/04;
A61K31/52; C07D295/12

- **European:** C07D473/04; C07D473/06; C07D473/08; C07D473/10;
C07D473/12

Application number: DE20011009021 20010224**Priority number(s):** DE20011009021 20010224[Report a data error here](#)**Abstract of DE10109021**

8-substituted-xanthine derivatives (I), their tautomers, enantiomers, diastereomers or mixtures, and salts. 8-substituted xanthine derivatives of formula (I), their tautomers, enantiomers, diastereomers or mixtures, and salts, are new: R<1> = hydrogen; 1-8C alkyl; 3-8C alkenyl or alkynyl; 3-4C alkenyl substituted by 1-2C alkoxy carbonyl, aminocarbonyl (optionally substituted by 1 or 2 1-3C alkyl) or het-CO; 1-6C alkyl substituted by Ra; phenyl(1-6C)alkyl, optionally ring-substituted by R<10>-R<14>; phenyl(1-4C)alkyl, optionally substituted in alkyl by Rz and in the ring by R<10>-R<14>; R<10>-R<14>-substituted phenyl; phenyl(2-3C) alkenyl, phenyl (or naphthyl)-(CH₂)_m-(A or B)-(CH₂)_n, naphthyl(1-3C) alkyl or phenylcarbonylmethyl (all optionally ring-substituted by R<10>-R<14>); (1,4-naphthoquinon-2-yl; chromen-4-on-3-yl; 1-oxo- or 1,3-dioxo-indan-2-yl; 2,3-dihydro-3-oxo-benzofuran-2-yl; heteroaryl-(CH₂)_m-(A or B)-(CH₂)_n; 1-6C alkyl-A-(CH₂)_n; 3-7C cycloalkyl-(CH₂)_m-A or B)-(CH₂)_n; R<21>-A-(CH₂)_n; phenyl- or naphthyl-(CH₂)_m-D-(1-3C)alkyl; Rb-substituted 2-6C alkyl, or 3-6C cycloalkyl; amino, or arylcarbonylamino; het = pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl or morpholin-4-yl; R<10>-R<14>, Rb and Rz = various substituents; m = 0-2; n = 1-3; A, B and D = various linking groups; R<2> = hydrogen or a wide range of substituents; R<3> = various substituents; R<4> = a wide range of substituents. The full definitions are given in the DEFINITIONS (Full Definitions) Field.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift

⑩ DE 101 09 021 A 1

⑮ Int. Cl.⁷:

C 07 D 473/04

A 61 K 31/52

C 07 D 295/12

⑯ Aktenzeichen: 101 09 021.8

⑯ Anmeldetag: 24. 2. 2001

⑯ Offenlegungstag: 5. 9. 2002

⑰ Anmelder:

Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

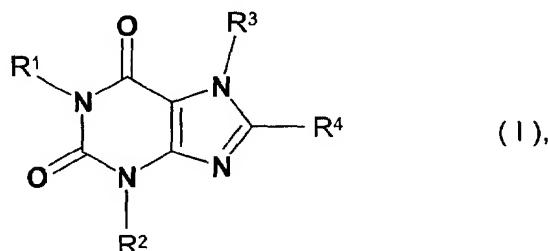
⑰ Erfinder:

Himmelsbach, Frank, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400
Biberach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel

⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



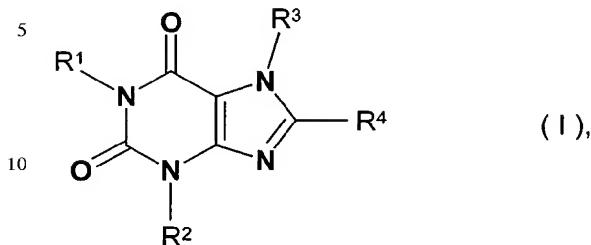
in der R¹ bis R⁴ wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).

DE 101 09 021 A 1

DE 101 09 021 A 1

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



15 deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze, insbesonders deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.

[0002] In der obigen Formel I bedeuten

- R¹ ein Wasserstoffatom,
eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,
- 25 eine durch eine Gruppe R_a substituierte geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei
R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,
- 30 eine durch eine Gruppe R_b substituierte geradkettige oder verzweigte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei
R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und
R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,
- 35 eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,
oder eine C₃₋₄-Alkenyl- oder C₃₋₄-Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
R² ein Wasserstoffatom,
eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,
eine durch eine Gruppe R_a substituierte geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei
R_a eine C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,
- 40 eine durch eine Gruppe R_b substituierte geradkettige oder verzweigte C₂₋₆-Alkylgruppe, wobei
R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und
R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet,
eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,
oder eine C₃₋₄-Alkenyl- oder C₃₋₄-Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
R³ eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe,
- 50 eine durch eine Gruppe R_c substituierte geradkettige oder verzweigte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei
R_c eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,
eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,
eine gegebenenfalls wie unten definiert substituierte Phenylgruppe oder
eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isooxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet,
eine geradkettige oder verzweigte C₃₋₈-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
eine durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Phenyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C₃₋₆-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
- 55 oder eine geradkettige oder verzweigte C₃₋₆-Alkinylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine R_eNR_d-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei
- 60 65 R_e ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und
R_d ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine R_f-C₁₋₃-alkylgruppe oder eine R_g-C₂₋₃-alkylgruppe bedeutet, wo bei
R_f eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbo-

DE 101 09 021 A 1

nyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Cyanpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Carboxypyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 4-Cyanothiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Carboxythiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Methoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Aminocarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl-gruppe bedeutet und

5

R_g , das mindestens durch zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom der R_eNR_d -Gruppe getrennt ist, eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe bedeutet,

10

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine R_eNR_d -Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei R_e und R_d wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

20

eine durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, eine im Cycloalkylteil durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{3-7} -cycloalkylaminogruppe, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

25

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe darstellt, deren Isomere und deren Salze.

25

[0003] Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

30

des Weiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N. M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

[0004] Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C_{1-6} -Alkanol, ein Phenyl- C_{1-3} -alkanol, ein C_{3-9} -Cycloalkanol, wobei ein C_{5-8} -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{5-8} -Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-carbonyl- oder C_{2-6} -Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{4-7} -Cycloalkenol, ein C_{3-5} -Alkenol, ein Phenyl- C_{3-5} -alkenol, ein C_{3-5} -Alkinol oder Phenyl- C_{3-5} -alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C_{3-8} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel

35

40

R_p -CO-O-(R_qCR_i)-OH,

45

in dem

R_p eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, C_{1-8} -Alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe, R_q ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

50

R_r ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylamino-carbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C_{1-6} -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethylsulfonylaminocarbonyl-, C_{1-6} -Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor- C_{1-6} -alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

55

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{1-16} -Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxy carbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Dodecyloxy carbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethylcarbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe,

60

65

in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen, zu verstehen.

[0005] Desweiteren schließen die bei der Definition der vorstehend erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

- 10 [0006] Für R¹ und R² kommt beispielsweise jeweils die Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Ethoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 2-(Diethylamino)ethyl-, 2-(Pyrrolidino)ethyl-, 2-(Piperidino)ethyl-, 2-(Morpholino)ethyl-, 2-(Piperazino)ethyl-, 2-(4-Methylpiperazine)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Methoxypropyl-, 3-Ethoxypropyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Diethylamino)propyl-, 3-(Pyrrolidino)propyl-, 3-(Piperidino)propyl-, 3-(Morpholino)propyl-, 3-(Piperazino)propyl-, 3-(4-Methylpiperazine)propyl-, Carboxymethyl-, (Methoxycarbonyl)methyl-, (Ethoxycarbonyl)methyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(Methoxycarbonyl)ethyl-, 2-(Ethoxycarbonyl)ethyl-, 3-Carboxypropyl-, 3-(Methoxycarbonyl)propyl-, 3-(Ethoxycarbonyl)propyl-, (Aminocarbonyl)methyl-, (Methylaminocarbonyl)methyl-, (Dimethylaminocarbonyl)methyl-, (Pyrrolidinocarbonyl)methyl-, (Piperidinocarbonyl)methyl-, (Morpholinocarbonyl)methyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Pyrrolidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Piperidinocarbonyl)ethyl-, 2-(Morpholinocarbonyl)ethyl-, Cyanethyl- oder 2-Cyanethylgruppe in Betracht.

- [0007] Für R³ kommt beispielsweise die Bedeutung einer Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Butyl-, 2-Methylpropyl-, Pentyl-, 2-Methylbutyl-, 3-Methylbutyl-, 2,2-Dimethylpropyl-, Cyclopropylmethyl-, (1-Methylcyclopropyl)methyl-, (2-Methylcyclopropyl)methyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl-, 2-(Cyclopropyl)-ethyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Methyl-2-propen-1-yl-, 3-Phenyl-2-propen-1-yl-, 2-Buten-1-yl-, 4,4,4-Trifluor-2-buten-1-yl-, 3-Buten-1-yl-, 2-Chlor-2-buten-1-yl-, 2-Brom-2-buten-1-yl-, 3-Chlor-2-buten-1-yl-, 3-Brom-2-buten-1-yl-, 2-Methyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-2-buten-1-yl-, 2,3-Dimethyl-2-buten-1-yl-, 3-Trifluormethyl-2-buten-1-yl-, 3-Methyl-3-buten-1-yl-, 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-, (2-Methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl-, 1-Cyclohexen-1-ylmethyl-, 2-(1-Cyclopenten-1-yl)ethyl-, 2-Propin-1-yl-, 2-Butin-1-yl, 3-Butin-1-yl, Benzyl-, eine Fluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Brombenzyl-, Methylbenzyl-, Methoxybenzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Furanylmethyl-, 3-Furanylmethyl-, 2-Thienylmethyl- oder 3-Thienylmethylgruppe in Betracht.

- [0008] Für R⁴ kommt beispielsweise die Bedeutung einer 3-Aminopyrrolidin-1-yl-, 3-Amino-piperidin-1-yl-, 3-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Ethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Dimethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-(Diethylamino)-piperidin-1-yl-, 3-[2-Hydroxyethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[3-Hydroxypropyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Carboxymethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Methoxycarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Ethoxycarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-Carboxyethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[N-Methyl-N-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Aminocarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Methylaminocarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Dimethylaminocarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Ethylaminocarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Dethylaminocarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-Cyanpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[4-Cyathiazolidin-3-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-Aminocarbonylpiperidin-1-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-Carboxypiperidin-1-yl-carbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[2-Ethoxycarbonylpiperidin-1-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Piperidin-1-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-[Morpholin-4-ylcarbonylmethyl]amino]-piperidin-1-yl-, 3-Amino-2-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-3-methyl piperidin-1-yl-, 3-Amino-4-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-5-methyl-piperidin-1-yl-, 3-Amino-6-methyl-piperidin-1-yl-, 2-Amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl-, 6-Amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl-, 4-Aminopiperidin-1-yl-, 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-, 3-Aminocyclopentyl-, 3-Aminocyclohexyl-, 3-(Methylamino)-cyclohexyl-, 3-(Ethyamino)-cyclohexyl-, 3-(Dimethylamino)-cyclohexyl-, 3-(Diethylamino)-cyclohexyl-, 4-Aminocyclohexyl-, (2-Aminocyclopropyl)amino-, (2-Aminocyclobutyl)amino-, (3-Aminocyclobutyl)amino-, (2-Aminocyclopentyl)amino-, (3-Aminocyclopentyl)amino-, (2-Aminocyclohexyl)amino- oder (3-Aminocyclohexyl)aminogruppe in Betracht.

- [0009] Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen R¹ ein Wasserstoffatom,
 60 eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,
 eine durch eine Gruppe R_a substituierte geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei R_a eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder eine Phenylgruppe bedeutet,
 eine endständig durch eine Gruppe R_b substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, wobei R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe darstellt,
 65 oder eine C₃₋₄-Alkenyl- oder C₃₋₄-Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
 R² ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe,
 R³ eine terminal durch die Gruppe R_c substituierte geradkettige C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

DE 101 09 021 A 1

R_c eine C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe,
 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,
 eine Furanyl- oder Thienylgruppe bedeutet,
 eine geradkettige oder verzweigte C₃₋₆-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,
 oder eine geradkettige oder verzweigte C₃₋₆-Alkinylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und
 R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-
 gruppe substituiert ist,
 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder
 Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,
 eine C₅-7-Cycloalkylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-ami-
 nogruppe substituiert ist,
 eine C₅-7-Cycloalkylaminogruppe, die in 2-Stellung des Cycloalkylteils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-
 (C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeuten,
 deren Isomere und deren Salze.

5

[0010] Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
 R¹ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-
 yl-, Cyclopentylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, oder 3-(Dimethylamino)propyl-Gruppe,

10

R² eine Methyl-Gruppe,
 R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

20

eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe,
 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

25

eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl- oder 3-Fluorbenzyl-Gruppe oder
 eine 2-Thienylmethyl-Gruppe und

R⁴ eine 3-Aminopyrrolidin-1-yl-Gruppe,

30

eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder 4-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe,

eine 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl- oder 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-Gruppe,

35

eine 3-Aminocyclohexyl-Gruppe oder

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe bedeuten,
 deren Isomere und Salze.

[0011] Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

35

- (1) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (3) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (8) 1,3-Dimethyl-7-(2-butan-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (11) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (13) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1,3-Bis-(cyclopentylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (16) (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (17) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (18) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (19) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid und
- (21) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

40

45

50

55

und deren Salze.

[0012] Erfundungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

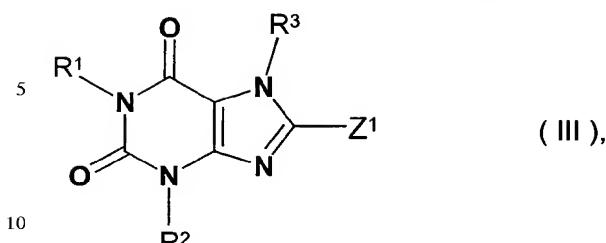
60

- a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

65

DE 101 09 021 A 1

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R¹ bis R³ wie eingangs erwähnt definiert sind und

- 15 Z¹ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-R⁴, (IV)

20

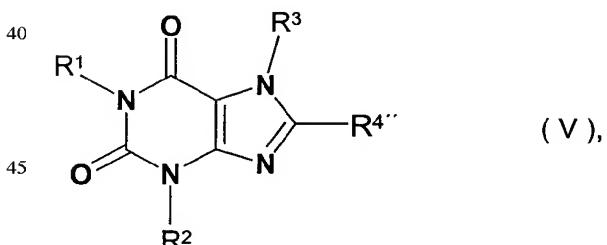
in der

R⁴ einen der für R⁴ eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst der allgemeinen Formel I verknüpft ist.

- [0013] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, 25 Dioxan, Toluol, Chlorbenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylenechlorid, Ethylenglycomonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z. B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem 30 Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen –20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen –10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel IV durchgeführt werden.

- b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R⁴ gemäß der eingangs erwähnten Definition 35 eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls im Alkylteil substituierte Alkylaminogruppe enthält:

Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



- 50 in der R¹, R² und R³ wie eingangs definiert sind und

R^{4''} eine N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe enthält, wobei der Alkylteil der N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe wie eingangs erwähnt substituiert sein kann.

- [0014] Die Abspaltung des tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls 55 unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenechlorid, Essigester, Dioxan, Methanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C.

- [0015] Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

- 60 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung in einen entsprechenden Ester der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

- 65 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxy- oder Estergruppe enthält, so kann diese durch Umsetzung mit einem Amin in ein entsprechendes Amid der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

[0016] Die nachträgliche Veresterung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Di-

DE 101 09 021 A 1

oxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

5

[0017] Die nachträgliche Esterbildung kann auch durch Umsetzung einer Verbindung, die eine Carboxygruppe enthält, mit einem entsprechenden Alkylhalogenid erfolgen.

10

[0018] Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

15

[0019] Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z. B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat oder Benzylchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

20

[0020] Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton oder Butyraldehyd in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6–7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

30

[0021] Die nachträgliche Amidbildung wird durch Umsetzung eines entsprechenden reaktionsfähigen Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Amin gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, wobei das eingesetzte Amin gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benztriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

35

[0022] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

40

[0023] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe, als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyanylgruppe,

45

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

50

[0024] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

55

[0025] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

60

[0026] Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

65

[0027] Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Tempe-

DE 101 09 021 A 1

raturen zwischen 0 und 50°C.

[0028] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

5 [0029] Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

10 [0030] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

15 [0031] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Methyloxycarbonyl in Betracht.

20 [0032] Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

25 [0033] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

30 [0034] Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VIII).

[0035] Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel III durch Umsetzung eines in 8-Stellung halogenierten Theophyllinderivats mit einem entsprechend substituierten Alkylhalogenid.

35 [0036] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

[0037] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:
Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Diese Zelllinie wurde von der American Type Culture Collection (ATCC HTB 37) erworben. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol 90 Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t. i. u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

[0038] Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:
50 µl Substratlösung (APC; APC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1% DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100% Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC 50 Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

| Verbindung (Beispiel Nr.) | DPP IV-Hemmung IC50 [nM] |
|------------------------------|-----------------------------|
| 1 (2) | 82 |
| 1(6) | 230 |
| 2(1) | 22 |

[0039] Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 30 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(2) an Ratten keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

[0040] Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z. B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz und insbesondere mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht.

[0041] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zur einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z. B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z. B. Glibenclamid, Tolbutamid Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z. B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z. B. GI 262570), alpha-Glucosidaschammer (z. B. Acarbose, Voglibose), Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z. B. Exendin) oder Amylin, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z. B. Simvastatin, Atorvastatin) oder Fibrate (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat) oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin.

[0042] Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 × täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

[0043] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel I

1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin

[0044] Eine Mischung aus 20 g 8-Chlortheophyllin, 150 ml Dimethylformamid, 10,2 ml Benzylbromid und 15,5 ml N-Ethyl-diisopropylamin wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 ml Wasser gegossen. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 14,6 g (51% der Theorie)

Schmelzpunkt: 155°C

R_f-Wert: 0,84 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9 : 1)

[0045] Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-but-en-1-yl)-8-chlor-xanthin

Schmelzpunkt: 104°C

Massenspektrum (EI): m/z = 282, 284 [M]⁺

5

10

15

20

30

35

40

45

55

60

65

DE 101 09 021 A 1

- (2) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin
Schmelzpunkt: 105–108°C
 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
- (3) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-chlor-xanthin
5 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-chlor-xanthin
 R_f -Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1)
Massenspektrum (EI): m/z = 310, 312 [M]⁺
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorobenzyl)-8-chlor-xanthin
10 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorobenzyl)-8-chlor-xanthin
Massenspektrum (EI): m/z = 322, 324 [M]⁺
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-tert.-butyloxycarbonylaminocyclohexyl)-xanthin
15 (8) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-chlor-xanthin
 R_f -Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
- (9) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin
 R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

20 Beispiel II

(R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

[0046] Eine Mischung aus 1 g 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-chlor-xanthin, 1,32 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin, 1 ml Triethylamin und 10 ml Dimethylformamid wird zweieinhalb Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingeengt und der Rückstand mit Diethylether verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (63% der Theorie)

30 Schmelzpunkt: 164°C

R_f -Wert: 0.36 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

[0047] Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
35 Schmelzpunkt: 164°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 445 [M – H]⁻
- (2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthin
Schmelzpunkt: 154°C
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 459 [M – H]⁻
- 40 (3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin-1-yl]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 459 [M – H]⁻
 R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Essigester)

45 Beispiel III

3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0048] 2 g 1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepinin 20 ml Methanol werden 24 Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3 bar in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) hydriert. Danach wird vom Katalysator abgesaugt und das Filtrat zur Trockene eingeengt.

Ausbeute: 1,3 g (90% der Theorie)

Schmelzpunkt: 78°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 215 [M + H]⁺

55 [0049] Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) (S)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin
Schmelzpunkt: 122°C
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 201 [M + H]⁺
- (2) (R)-3-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-piperidin
60 das Ausgangsmaterial, (R)-1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin, wurde analog dem literaturbekannten (S)-Enantiomer hergestellt (Moon, Sung-Hwan; Lee, Sujin; Synth.Commun.; 28; 21; 1998; 3919–3926)
Schmelzpunkt: 119°C
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 201 [M + H]⁺
- (3) 4-(tert.-Butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin
65 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 215 [M + H]⁺
 R_f -Wert: 0.02 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

DE 101 09 021 A 1

Beispiel IV

1-Benzyl-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

[0050] Hergestellt durch Umsetzung von 1-Benzyl-3-amino-hexahydrobenzazepin mit Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester 5

Schmelzpunkt: 48–50°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 305 [M + H]⁺

[0051] Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

10

(1) 1-Benzyl-4-(tert.-butyloxycarbonylamino)-hexahydroazepin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 305 [M + H]⁺

R_f-Wert: 0.79 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1 : 1)

15

Beispiel V

1,3-Dimethyl-8-(cis-3-tert.-butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-xanthin

hergestellt aus der Verbindung des Beispiels VI durch Behandlung mit 4 N Natronlauge in Methanol bei 100°C im Bom- 20
benrohr

Beispiel V)

1,3-Dimethyl-5-[(cis-3-tert.butyloxycarbonylamino-cyclohexyl)-carbonylamino]-6-amino-uracil

25

hergestellt aus 5,6-Diamino-1,3-dimethyluracil und cis-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-cyclohexancarbonsäure in Ge-
genwart von O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat und N-Ethyl-diisopropylamin in
Dimethylformamid bei Raumtemperatur

30

Beispiel VII

1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-chlor-xanthin

hergestellt aus der Verbindung des Beispiels VIII durch Umsetzung mit N-Chlorsuccinimid in 1,2-Dichlorethan unter 35
Rückfluß

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 407, 409 [M + Na]⁺

35

Beispiel VIII

40

1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-xanthin

hergestellt aus 7-Benzyl-xanthin durch Umsetzung mit Cyclopropylmethylbromid in Dimethylformamid in Gegenwart
von Cäsiumcarbonat

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 351 [M + H]⁺

45

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

50

1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

[0052] Eine Mischung aus 200 mg 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-chlor-xanthin, 420 mg 3-Aminopyrrolidin-dihydrochlorid, 0,92 ml Triethylamin und 2 ml Dimethylformamid wird 2 Tage bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser verdünnt und zweimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit Diethylether/Diisopropylether (1 : 1) zur Kristallisation gebracht. Der Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 92 mg (40% der Theorie)

55

Schmelzpunkt: 150°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 355 [M + H]⁺

60

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

[0053] Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

65

Schmelzpunkt: 119°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 333 [M + H]⁺

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)

(2) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

DE 101 09 021 A 1

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 369 [M + H]⁺
R_f-Wert: 0.06 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
(3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 361 [M + H]⁺
5 (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 347 [M + H]⁺
(5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 347 [M + H]⁺
10 (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 361 [M + H]⁺
(7) 1,3-Dimethyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 331 [M + H]⁺
15 R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
(8) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 359 [M + H]⁺
R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
20 (9) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 375 [M + H]⁺
R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
(10) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387 [M + H]⁺
R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
25 (11) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387 [M + H]⁺
R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 9 : 1 : 0,1)
(12) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 387 [M + H]⁺
30 (13) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 333 [M + H]⁺
(14) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 449 [M + H]⁺

Beispiel 2

35 (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0054] 980 mg (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 12 ml Methylenchlorid werden mit 3 ml Trifluoressigsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
40 Danach wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit 1 M Natronlauge alkalisch gestellt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und zur Trockene eingeengt.
Ausbeute: 680 mg (89% der Theorie)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 347 [M + H]⁺
R_f-Wert: 0.20 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 9 : 1)

45 [0055] Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

- (1) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 347 [M + H]⁺
(2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin
50 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 361 [M + H]⁺
(3) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 361 [M + H]⁺
(4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid
Die Reaktion wurde mit Salzsäure durchgeführt
55 ¹H-NMR (400 MHz, 6 mg in 0.5 ml DMSO-d₆, 30°C): charakteristische Signale bei 3.03 ppm (1H, m, H-1) und 3.15 ppm (1H, m, H-3)

Beispiel 3

60 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

[0056] 154 mg 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin und 0,032 ml wässrige Formaldehyd-Lösung (37 Gewichtsprozent) in 0,5 ml Methanol werden mit 24 mg Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.

[0057] Es werden noch zweimal je 0,01 ml Formaldehyd-Lösung und 10 mg Natriumborhydrid zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 M Natronlauge versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie

DE 101 09 021 A 1

über eine Aluminiumoxid-Säule mit Essigester/Methanol gereinigt.

Ausbeute: 160 mg (25% d. Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 361 [M + H]⁺

R_f-Wert: 0.80 (Aluminiumoxid, Essigester/Methanol = 4 : 1)

[0058] Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

- (1) 7-(3-Methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (2) 1-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (3) 3-Methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (4) 1-Ethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (5) 1-Propyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (6) 1-(2-Propyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (7) 1-Butyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (8) 1-(2-Butyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (9) 1-(2-Methylpropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (10) 1-(2-Propen-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (11) 1-(2-Propin-1-yl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (12) 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (13) 1-Benzyl-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (14) 1-(2-Phenylethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (15) 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (16) 1-(2-Methoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (17) 1-(2-Ethoxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (18) 1-[(2-Dimethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (19) 1-[(2-Diethylamino)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (20) 1-[(2-Pyrrolidin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (21) 1-[(2-Piperidin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (22) 1-[(2-Morpholin-4-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (23) 1-[(2-Piperazin-1-yl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (24) 1-[(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)ethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (25) 1-(3-Hydroxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (26) 1-(3-Methoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (27) 1-(3-Ethoxypropyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (28) 1-[(3-Dimethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (29) 1-[(3-Diethylamino)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (30) 1-[(3-Pyrrolidin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (31) 1-[(3-Piperidin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (32) 1-[(3-Morpholin-4-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (33) 1-[(3-Piperazin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (34) 1-[(3-(4-Methyl-piperazin-1-yl)propyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (35) 1-(Carboxymethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (36) 1-(Methoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (37) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (38) 1-(2-Carboxyethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (39) 1-[(2-Methoxycarbonyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (40) 1-[(2-Ethoxycarbonyl)ethyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (41) 1-(Aminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (42) 1-(Methylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (43) 1-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (44) 1-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (45) 1-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (46) 1-(Morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (47) 1-(Cyanmethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (48) 1-(2-Cyanethyl)-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (49) 1-Methyl-3-ethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (50) 1-Methyl-3-propyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (51) 1-Methyl-3-(2-propyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (52) 1-Methyl-3-butyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (53) 1-Methyl-3-(2-butyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (54) 1-Methyl-3-(2-methylpropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (55) 1-Methyl-3-(2-propen-1-yl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (56) 1-Methyl-3-(2-propin-1-yl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (57) 1-Methyl-3-cyclopropylmethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (58) 1-Methyl-3-benzyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
- (59) 1-Methyl-3-(2-phenylethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

15

20

30

35

40

45

50

55

60

65

- (60) 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (61) 1-Methyl-3-(2-methoxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (62) 1-Methyl-3-(2-ethoxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (63) 1-Methyl-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (64) 1-Methyl-3-[2-(diethylamino)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (65) 1-Methyl-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (66) 1-Methyl-3-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (67) 1-Methyl-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (68) 1-Methyl-3-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (69) 1-Methyl-3-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (70) 1-Methyl-3-(3-hydroxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (71) 1-Methyl-3-(3-methoxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (72) 1-Methyl-3-(3-ethoxypropyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (73) 1-Methyl-3-[3-(dimethylamino)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (74) 1-Methyl-3-[3-(diethylamino)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (75) 1-Methyl-3-[3-(pyrrolidin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (76) 1-Methyl-3-[3-(piperidin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (77) 1-Methyl-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (78) 1-Methyl-3-[3-(piperazin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (79) 1-Methyl-3-[3-(4-methyl-piperazin-1-yl)propyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (80) 1-Methyl-3-(carboxymethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (81) 1-Methyl-3-(methoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (82) 1-Methyl-3-(ethoxycarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (83) 1-Methyl-3-(2-carboxyethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (84) 1-Methyl-3-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (85) 1-Methyl-3-[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (86) 1-Methyl-3-(aminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (87) 1-Methyl-3-(methylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (88) 1-Methyl-3-(dimethylaminocarbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (89) 1-Methyl-3-(pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (90) 1-Methyl-3-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (91) 1-Methyl-3-(morpholin-4-yl-carbonylmethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (92) 1-Methyl-3-(cyanethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (93) 1-Methyl-3-(2-cyanethyl)-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (94) 1,3,7-Trimethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (95) 1,3-Dimethyl-7-ethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (96) 1,3-Dimethyl-7-propyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (97) 1,3-Dimethyl-7-(2-propyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (98) 1,3-Dimethyl-7-butyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (99) 1,3-Dimethyl-7-(2-butyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (100) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (101) 1,3-Dimethyl-7-pentyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (102) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (103) 1,3-Dimethyl-7-(3-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (104) 1,3-Dimethyl-7-(2,2-dimethylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (105) 1,3-Dimethyl-7-cyclopropylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (106) 1,3-Dimethyl-7-[(1-methylcyclopropyl)methyl]-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (107) 1,3-Dimethyl-7-[(2-methylcyclopropyl)methyl]-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (108) 1,3-Dimethyl-7-cyclobutylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (109) 1,3-Dimethyl-7-cyclopentylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (110) 1,3-Dimethyl-7-cyclohexylmethyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (111) 1,3-Dimethyl-7-[2-(cyclopropyl)ethyl]-methylbutyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (112) 1,3-Dimethyl-7-(2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (113) 1,3-Dimethyl-7-(2-methyl-2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (114) 1,3-Dimethyl-7-(3-phenyl-2-propen-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (115) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (116) 1,3-Dimethyl-7-(4,4,4-trifluor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (117) 1,3-Dimethyl-7-(3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (118) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (119) 1,3-Dimethyl-7-(2-brom-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (120) 1,3-Dimethyl-7-(3-chlor-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (121) 1,3-Dimethyl-7-(3-brom-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (122) 1,3-Dimethyl-7-(2-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (123) 1,3-Dimethyl-7-(2,3-dimethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (124) 1,3-Dimethyl-7-(3-trifluormethyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (125) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-3-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

DE 101 09 021 A 1

- (126) 1,3-Dimethyl-7-[(2-methyl-1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (127) 1,3-Dimethyl-7-(1-cyclohexen-1-ylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (128) 1,3-Dimethyl-7-[2-(1-cyclopenten-1-yl)ethyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (129) 1,3-Dimethyl-7-(2-propin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (130) 1,3-Dimethyl-7-(3-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (131) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (132) 1,3-Dimethyl-7-(2-chlorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (133) 1,3-Dimethyl-7-(3-chlorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (134) 1,3-Dimethyl-7-(4-chlorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (135) 1,3-Dimethyl-7-(2-bromobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (136) 1,3-Dimethyl-7-(3-bromobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (137) 1,3-Dimethyl-7-(4-bromobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (138) 1,3-Dimethyl-7-(2-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (139) 1,3-Dimethyl-7-(3-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (140) 1,3-Dimethyl-7-(4-methylbenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (141) 1,3-Dimethyl-7-(2-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (142) 1,3-Dimethyl-7-(3-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (143) 1,3-Dimethyl-7-(4-methoxybenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (144) 1,3-Dimethyl-7-(2-phenylethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (145) 1,3-Dimethyl-7-(3-phenylpropyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (146) 1,3-Dimethyl-7-(2-furanyl methyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (146) 1,3-Dimethyl-7-(3-furanyl methyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (147) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienyl methyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (148) 1,3-Dimethyl-7-(3-thienyl methyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (149) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (150) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-ethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (151) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (152) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-diethylamino-piperidin-1-yl)-xanthin
 (153) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-hydroxyethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (154) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(2-hydroxyethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (155) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(3-hydroxypropyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (156) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(3-hydroxypropyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (157) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(carboxymethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (158) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(methoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (159) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(ethoxycarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (160) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(methoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (161) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-(ethoxycarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (162) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-carboxyethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (163) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-methoxycarbonyl)ethyl]amino}-piperidin-1-yl)-xanthin
 (164) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-ethoxycarbonyl)ethyl]amino}-piperidin-1-yl)-xanthin
 (165) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (166) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[N-methyl-N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (167) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(aminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (168) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(methylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (169) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(dimethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (170) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(ethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (171) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(diethylaminocarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (172) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(pyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (173) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-cyanopyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (174) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(4-cyanthiazolidin-3-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (175) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-aminocarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (176) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-carboxypyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
 (177) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(2-methoxycarbonylpyrrolidin-1-ylcarbonylmethyl)amino]-

DE 101 09 021 A 1

piperidin-1-yl}-xanthin
(178) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(piperidin-1-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
(179) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-{3-[(morpholin-4-ylcarbonylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-xanthin
(180) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
(181) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
(182) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
(183) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(5-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
(184) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(6-methyl-3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin
(185) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(2-amino-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl)-xanthin
(186) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(6-amino-2-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-xanthin
(187) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-cyclopentyl)-xanthin
(188) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-methylamino-cyclohexyl)-xanthin
(189) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-ethylamino-cyclohexyl)-xanthin
(190) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-dimethylamino-cyclohexyl)-xanthin
(191) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-diethylamino-cyclohexyl)-xanthin
(192) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(4-amino-cyclohexyl)-xanthin
(193) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin
(194) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopentyl)amino]-xanthin
(195) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclopentyl)amino]-xanthin
(196) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclobutyl)amino]-xanthin
(197) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(3-amino-cyclobutyl)amino]-xanthin
(198) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-cyclopropyl)amino]-xanthin

25

Beispiel 4

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

30

[0059] 1 Dragéekern enthält:

| | |
|------------------------------|----------|
| Wirksubstanz | 75,0 mg |
| Calciumphosphat | 93,0 mg |
| Maisstärke | 35,5 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 15,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1,5 mg |
| | 230,0 mg |

40

Herstellung

[0060] Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

50

Kerngewicht: 230 mg
Stempel: 9 mm, gewölbt

[0061] Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragees werden mit Bienenwachs gegläntzt.
Dragéegewicht: 245 mg.

60

65

DE 101 09 021 A 1

Beispiel 5

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung

5

[0062] 1 Tablette enthält:

| | | |
|---------------------|-----------------|----|
| Wirksubstanz | 100,0 mg | |
| Milchzucker | 80,0 mg | |
| Maisstärke | 34,0 mg | |
| Polyvinylpyrrolidon | 4,0 mg | |
| Magnesiumstearat | 2,0 mg | |
| | <u>220,0 mg</u> | |
| | | 10 |
| | | 15 |

Herstellungverfahren

[0063] Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

25

Beispiel 6

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung

30

[0064] 1 Tablette enthält:

| | | |
|-------------------------|-----------------|----|
| Wirksubstanz | 150,0 mg | |
| Milchzucker pulv. | 89,0 mg | |
| Maisstärke | 40,0 mg | |
| Kolloide Kieselgelsäure | 10,0 mg | |
| Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg | |
| Magnesiumstearat | 1,0 mg | |
| | <u>300,0 mg</u> | |
| | | 35 |
| | | 40 |

Herstellung

[0065] Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselgsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

[0066] Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

50

Beispiel 7

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

[0067] 1 Kapsel enthält:

55

| | | |
|-------------------|---------------------|----|
| Wirkstoff | 150,0 mg | |
| Maisstärke getr. | ca. 180,0 mg | |
| Milchzucker pulv. | ca. 87,0 mg | |
| Magnesiumstearat | 3,0 mg | |
| | <u>ca. 420,0 mg</u> | |
| | | 60 |

Herstellung

[0068] Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

65

DE 101 09 021 A 1

Beispiel 8

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

5 [0069] 1 Zäpfchen enthält:

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| Wirkstoff | 150,0 mg |
| Polyethylen glykol 1500 | 550,0 mg |
| Polyethylen glykol 6000 | 460,0 mg |
| 10 Polyoxyethylensorbitanmonostearat | 840,0 mg |
| | 2000,0 mg |

Herstellung

15 [0070] Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 9

20 Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

[0071] 100 ml Suspension enthalten:

| | |
|---------------------------------|-----------|
| 25 Wirkstoff | 1,00 g |
| Carboxymethylcellulose-Na-Salz | 0,10 g |
| p-Hydroxybenzoësäuremethylester | 0,05 g |
| p-Hydroxybenzoësäurepropylester | 0,01 g |
| Rohrzucker | 10,00 g |
| 30 Glycerin | 5,00 g |
| Sorbitlösung 70%ig | 20,00 g |
| Aroma | 0,30 g |
| Wasser dest. | ad 100 ml |

Herstellung

35 [0072] Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoësäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter 40 Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.
5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 10

45 Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung

| | |
|-------------------------------------|-----------|
| 50 Wirkstoff 0,01 n Salzsäure s. q. | 10,0 mg |
| Aqua bidest | ad 2,0 ml |

Herstellung

55 [0073] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, steril-filtriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 11

60 Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung

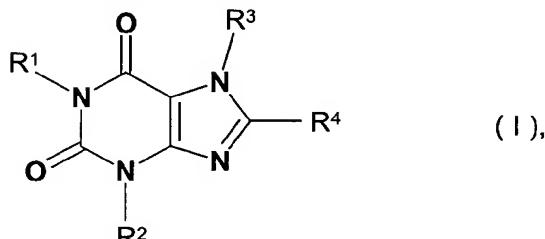
| | |
|-------------------------------------|------------|
| 65 Wirkstoff 0,01 n Salzsäure s. q. | 50,0 mg |
| Aqua bidest | ad 10,0 ml |

[0074] Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



10

15

 R^1 ein Wasserstoffatom,

20

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,
eine durch eine Gruppe R_a substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei
 R_a eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

25

eine durch eine Gruppe R_b substituierte geradkettige oder verzweigte C_{2-6} -Alkylgruppe, wobei
 R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und

30

 R_b eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

35

oder eine C_{3-4} -Alkenyl- oder C_{3-4} -Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

40

 R^2 ein Wasserstoffatom,

45

eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

50

eine durch eine Gruppe R_a substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei R_a eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morphin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

55

eine durch eine Gruppe R_b substituierte geradkettige oder verzweigte C_{2-6} -Alkylgruppe, wobei

60

 R_b durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist und R_b eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morphin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-Methylpiperazin-1-yl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylgruppe bedeutet, eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

45

oder eine C_{3-4} -Alkenyl- oder C_{3-4} -Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

65

 R^3 eine geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe,

70

eine durch eine Gruppe R_c substituierte geradkettige oder verzweigte C_{1-6} -Alkylgruppe, wobei

75

 R_c eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte C_{5-7} -Cycloalkenylgruppe,

eine gegebenenfalls wie unten definierte substituierte Phenylgruppe oder

80

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet,

85

eine geradkettige oder verzweigte C_{3-8} -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

90

eine durch ein Chlor- oder Bromatom, eine Phenyl- oder Trifluormethylgruppe substituierte geradkettige oder verzweigte C_{3-6} -Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

95

oder eine geradkettige oder verzweigte C_{3-6} -Alkinylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

100

 R^4 eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine R_eNR_d -Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei R_e ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

105

 R_d ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine R_f-C_{1-3} -alkylgruppe oder eine R_g-C_{2-3} -alkylgruppe bedeutet, wobei R_f eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Cyanpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Carboxypyrrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Me-

DE 101 09 021 A 1

thoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Ethoxycarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 2-Aminocarbonylpyrrolidin-1-yl-carbonyl-, 4-Cyanothiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Carboxythiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Methoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Ethoxycarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, 4-Aminocarbonylthiazolidin-3-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morphin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-carbonyl-gruppe bedeutet und

5 R_e, das mindestens durch zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom der R_eNR_d-Gruppe getrennt ist, eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe bedeutet,

10 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine R_eNR_d-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei R_e und R_d wie vor-

15 stehend erwähnt definiert sind, eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Pipe-

20 ridin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind, wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoffatome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen befinden, die durch zwei Atome getrennt sind,

25 eine durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

30 eine im Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituierte C₃₋₇- Cycloalkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₃₋₇-cycloalkylaminogruppe, wobei die beiden Stickstoffatome am Cyclo-

35 alkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

wobei die bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Phenylgruppen unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe darstellt,

40 deren Isomere und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R¹ ein Wasserstoffatom,

45 eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe,

50 eine durch eine Gruppe R_a substituierte geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei R_a eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder eine Phenylgruppe bedeutet,

55 eine endständig durch eine Gruppe R_b substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, wobei R_b eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

60 oder eine C₃₋₄-Alkenyl- oder C₃₋₄-Alkinylgruppe, wobei die Mehrfachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

65 R² ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe,

70 R³ eine terminal durch die Gruppe R_c substituierte geradkettige C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei R_c eine C₅₋₆-Cycloalkenylgruppe,

75 eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenylgruppe,

80 eine Furanyl- oder Thienylgruppe bedeutet,

85 eine geradkettige oder verzweigte C₃₋₆-Alkenylgruppe, in der die Doppelbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist,

90 oder eine geradkettige oder verzweigte C₃₋₆-Alkinylgruppe, in der die Dreifachbindung durch mindestens ein Kohlenstoffatom vom Ring-Stickstoffatom isoliert ist, und

95 R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

100 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

105 eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, die in 3- oder 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

110 eine C₅₋₇-Cycloalkylaminogruppe, die in 2-Stellung des Cycloalkylteils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeuten,

115 deren Isomere und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Propyl-, 2-Propyl-, Butyl-, 2-Methylpropyl-, 2-Propen-1-yl-, 2-Propin-1-yl-, Cyclopropylmethyl-, Benzyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Hydroxyethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, oder 3-(Dimethylamino)propyl-Gruppe,

120 R² eine Methyl-Gruppe,

125 R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe,

130 eine 1-Cyclopenten-1-ylmethyl-Gruppe,

135 eine 2-Butin-1-yl-Gruppe,

140 eine Benzyl-, 2-Fluorbenzyl- oder 3-Fluorbenzyl-Gruppe oder

145 eine 2-Thienylmethyl-Gruppe und

150 R⁴ eine 3-Aminopyrrolidin-1-yl-Gruppe,

155 eine 3-Aminopiperidin-1-yl- oder 4-Aminopiperidin-1-yl-Gruppe,

160 eine 3-Amino-hexahydroazepin-1-yl- oder 4-Amino-hexahydroazepin-1-yl-Gruppe,

165 eine 3-Aminocyclohexyl-Gruppe oder

DE 101 09 021 A 1

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe bedeuten,
deren Isomere und Salze.

4. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

- (1) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (2) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin,
- (3) 1,3-Dimethyl-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (4) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(trans-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (5) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (6) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (7) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-[(cis-2-amino-cyclohexyl)amino]-xanthin,
- (8) 1,3-Dimethyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (9) 1,3-Dimethyl-7-[(1-cyclopenten-1-yl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (10) 1,3-Dimethyl-7-(2-thienylmethyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (11) 1,3-Dimethyl-7-(3-fluorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (12) 1,3-Dimethyl-7-(2-fluorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (13) 1,3-Dimethyl-7-(4-fluorobenzyl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (14) 1,3-Dimethyl-7-(2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (15) 1,3-Bis-(cyclopropylmethyl)-7-benzyl-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (16) (R)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (17) (S)-1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,
- (18) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (19) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(4-amino-hexahydroazepin-1-yl)-xanthin,
- (20) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(cis-3-amino-cyclohexyl)-xanthinhydrochlorid und
- (21) 1,3-Dimethyl-7-(3-methyl-2-butene-1-yl)-8-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-xanthin

und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

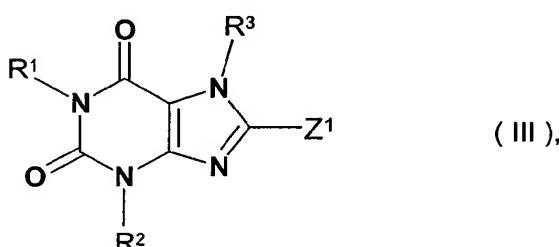
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 zu Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteroporose geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R¹ bis R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und

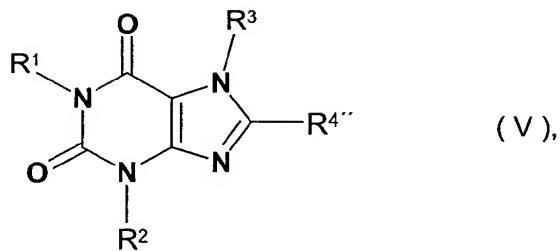
Z¹ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy- oder Sulfonyloxygruppe wie ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-R⁴, (IV)

umgesetzt wird, in der

R⁴ einen der für R⁴ in den Ansprüchen 1 bis 4 definierten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst der allgemeinen Formel I verknüpft ist.

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ gemäß der eingangs erwähnten Definition eine Aminogruppe oder eine gegebenenfalls im Alkylteil substituierte Alkylaminogruppe enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 entschützt, in der R¹, R² und R³ wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind und
R^{4''} eine N-tert.-Butyloxycarbonylaminogruppe oder eine N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe ent-
hält, wobei der Alkylteil der N-tert.-Butyloxycarbonyl-N-alkylaminogruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 4 de-
finiert substituiert sein kann.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65